

**Untersuchungen über das Ausmaß der
Cholesterin-Einlagerung im
Kaninchenauge unter
verschiedenen Versuchsbedingungen**

Ursula Bierwirth



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555215_0026

AUS DER AUGENKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Professor Dr. W. ROHRSCHEIDER

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DAS AUSMASS DER
CHOLESTERIN-EINLAGERUNG IM KANINCHENAUGE
UNTER VERSCHIEDENEN VERSUCHSBEDINGUNGEN

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwigs-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Ursula Bierwirth

aus

Esslingen



München 1958

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. H. J. KÜCHLE
Mitberichterstatter: Professor Dr. W. ROHRSCHEIDER
Dekan: Professor Dr. K. KOLLE

Tag der mündlichen Prüfung: 18. Dezember 1958

	Seite
A. Einleitung und Fragestellung	5
B. Übersicht über das bisherige Schrifttum	6
C. Methodik der eigenen Untersuchungen	10
I. Versuchsanordnung	10
II. Versuchsdurchführung	12
D. Untersuchungsergebnisse	15
1. Cholesterineinnahme und Beobachtungstage	15
2. Cholesterinspiegel	15
3. Gewichtsverlauf	18
4. Augenbefunde	20
E. Sektionsergebnisse	30
F. Besprechung der Ergebnisse	36
G. Zusammenfassung	47
H. Schrifttumsverzeichnis	48

A. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Zum Studium der krankhaften Vorgänge bei der Atheromatose der Blutgefässe und ihrer Beeinflussbarkeit durch verschiedene Massnahmen sind experimentelle Untersuchungen, bei denen es gelingt, Lipoideinlagerungen in die mit Hilfe des Augenspiegels zugänglichen Netzhautgefässe von Versuchstieren zu erzielen, von grossem Wert. Hinsichtlich der Möglichkeit, derartige krankhafte Veränderungen zu erzeugen, gehen jedoch die Ansichten verschiedener Autoren noch auseinander.

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit Untersuchungen darüber, ob es mit Hilfe von Cholesterin-Verfütterung beim Kaninchen gelingt, nachweisbare Lipoideinlagerungen in verschiedenen Augengeweben, insbesondere den Gefässen des Auges, zu erzielen, und ob zusätzliche örtliche Massnahmen am Auge geeignet sind, das Ausmass dieser Lipoid-einlagerungen im Sinne einer Zunahme zu beeinflussen.

B. ÜBERSICHT ÜBER DAS BISHERIGE SCHRIFTTUM

IGNATOWSKI stellte 1908 erstmals fest, dass bei Kaninchen, die mit Fleisch, Milch und Eiern gefüttert worden waren, sich an der Aorta eine dem morphologischen Bild der menschlichen Atheromatose entsprechende Veränderung fand. Als Ursache hierfür dachte er an den hohen Protein-gehalt der verfütterten Nahrungsstoffe. Auch SALTYSKOW konnte bei mit Milch gefütterten Kaninchen eine Atheromatose der Aorta und der Herzkranzgefäße erzeugen. Jedoch erbrachten ANITSCHKOW und CHALATOW sowie WACKER und HUECK 1913 den Beweis, dass das Cholesterin, das in dem von den obengenannten Forschern verabreichten Futter reichlich enthalten war, für die Erzeugung einer experimentellen Atheromatose der Aorta verantwortlich zu machen war. Sie hatten an Kaninchen über lange Zeit Cholesterin verfüttert und entsprechende atheromatöse Veränderungen an den Aorten der Tiere bekommen.

Aus der Folgezeit liegen in der Literatur sehr zahlreiche Berichte über die experimentelle Erzeugung atheromatoseähnlicher Veränderungen nach Cholesterinverfütterung vor. Diese Arbeiten stimmen darin überein, dass sich die ersten atheromatösen Veränderungen beim Versuchstier am Aortenbogen und an der oberen Thoracal-Aorta, besonders um die Abgänge der verschiedenen Intercostalarterien finden. Ebenso sind meistens die Coronararterien betroffen. Erst nach längerer Fütterungszeit zeigen sich auch Veränderungen an der unteren Thoracal- und Bauch-aorta, evtl. auch an der Arteria subclavia, carotis, iliaca und femoralis. Jedoch treten alle diese atheromatösen Veränderungen erst auf, wenn Leber, Milz, Knochenmark und Nebenniere mit Cholesterin angereichert sind.

Wenn die Zahl der Arbeiten über die experimentelle Atheromatose auch gross ist, so beschäftigen sich doch nur wenige mit den dabei entstehenden Veränderungen am Auge.

VERSE unternahm 1916 die ersten Versuche in dieser Richtung. Er fand bei Kaninchen, die eine Mischung von Cholesterin in Öl gefüttert bekommen hatten, eine intensive Fettinfiltration an allen Augenhäuten mit Ausnahme der Retina. Am stärksten waren betroffen: Corpus ciliare, Sclera, Iris und Cornea. Bei der Veränderung an der Cornea handelt es sich um eine makroskopisch gut sichtbare, auf Lipoidinfiltration beruhende, streifenförmige Trübung der Randteile, die VERSE als "Arcus

lipoides" bezeichnete und die dem "Arcus senilis" bei meist älteren Menschen entspricht.

Auch Berichte anderer Autoren über Augenveränderungen bei mit Cholesterin gefütterten Tieren, wie

WAKAYAMA (1934): Lipoidkörner in den Muskelfasern der Augenmuskeln;

FORNARO (1952): Morphologische Veränderungen im Ciliarkörper;

LIJO-PAVIA (1952): Weisse Einlagerungen in der Maculagegend; beschränken sich auf Beobachtungen an den Augengeweben. Veränderungen an den Gefässen dieser Gewebe finden nie eine Erwähnung.

SALVATI (1926) berichtet als einziger in der Literatur bei mit Cholesterin gefütterten Hunden über eine starke Verdickung der chorioretinalen Gefässe sowie des Endothels der Arteria centralis retinae durch ein Bindegewebe, in welchem kleine, mit Lipoidsubstanzen ausgefüllte Zwischenräume bzw. rhomboide Kristalle zu erkennen sind, die er als Cholesterin anspricht. Er fasst diese Veränderung als eine der menschlichen Atheromatose entsprechende auf.

Die einzige umfangreichere Untersuchung über die experimentelle Atheromatose des Auges unternahm DONEGAN (1952). Er verfütterte eine Lösung von Cerebrallipoiden und Cholesterin an Kaninchen teilweise über eine Zeitdauer von mehr als einem Jahr. Seine Befunde ergaben neben einer Atheromatose der Aorta und der Herzkranzgefässe Fettablagerungen in Cornea - in Form des Arcus lipoides -, Sclera, Iris, Ciliarkörper und Aderhaut. Wesentlich war jedoch, dass er keinerlei Lipoidablagerungen in den Gefässwänden dieser Gewebe fand. Er versuchte dieses negative Ergebnis damit zu begründen, dass er an die ausserordentlich dünnwandigen "Gefässe der Kaninchenretina" und -chorioidea erinnert, durch die das Fett leicht diffundieren kann.

Weiterhin verweist DONEGAN auf die Möglichkeit, Versuche zur Erzeugung atheromatöser Veränderungen der Augengefässe bei anderen Tieren als Kaninchen zu unternehmen. Bei ihnen war es nämlich noch nie gelungen, solche Veränderungen an Augen- oder Cerebralarterien zu setzen. Wohl hatte sich rein empirisch ergeben, dass die Kaninchen für die Erzeugung einer Atheromatose an der Aorta besonders geeignet waren, im Gegensatz zu Ratten und Mäusen, Schweinen und Hunden sowie Hühnern, bei denen schon nach 6 Monaten Lebensdauer eine spontan auftretende

Atheromatose beobachtet worden war. Doch hatte ja SALVATI über eine Atheromatose der Augengefäße bei Hunden berichtet, und STEINER und KENDALL zufolge soll nach neueren Versuchsberichten ebenfalls bei Hunden, die mit einer Mischung von Cholesterin und Thiouracil gefüttert worden waren, eine Atheromatose der Cerebralarterien erzeugt worden sein.

Die bisherigen Versuche befassen sich allein mit der Hypercholesterinämie als Ursache einer Atheromatoseentstehung. Sehr bald schloss man aber aus entsprechenden Beobachtungen, dass ausser dem erhöhten Blutcholesteringehalt eine lokale Schädigung für pathologische Lipoidablagerungen von Bedeutung sein musste.

KUSNETZOWSKY gelang es, durch lokale Reizung Lipoidablagerungen an Sehnen zu erzeugen.

Bei mit Cholesterin gefütterten Kaninchen konnte ANITSCHKOW (nach SCOLOWJEW) in der Umgebung einer durch Adrenalin erzeugten Einsenkung der Aortenwand sowie bei einer infektiösen Thrombose der Vena azygos in der Aortenwand an entsprechender Stelle Lipoidablagerungen beobachten.

SCOLOWJEW (1929) setzte Arterienwandschädigungen in Form einer Kauterisation bei mit Cholesterin gefütterten Tieren. Er kam anhand seiner Versuchsergebnisse zu dem Schluss, dass pathologische Prozesse in der Arterienwand, die mit einer Intimahyperplasie einhergehen, "eine lokale Disposition zur Bildung von Lipoidablagerungen schaffen können, vorausgesetzt, dass sie mit einer Hypercholesterinämie zeitlich zusammenfallen." Er zitiert dabei ANITSCHKOW, der für die Lipoidablagerung an den üblichen Stellen der Arterienwand folgende lokale Momente für bedeutsam ansah: mechanisches Moment, Adsorptionsfähigkeit und Permeabilität des Gewebes, Intensität der Lymphzirkulation.

ROHRSCHEIDER (1925) untersuchte zum ersten Mal den Einfluss äusserer Manipulationen auf die Entstehung eines Arcus lipoides bei mit Cholesterin gefütterten Kaninchen. Er reizte die Augen mechanisch, indem er perforierende Stich- und Schnittverletzungen setzte, chemisch durch Ätzung mit Argentinum nitricum und infektiös-toxisch durch Erzeugung einer infektiösen Keratitis. Ihm gelang es dadurch, die Fettablagerungen am Hornhautrande zu beschleunigen, zu vermehren und zu verschieben.

Auch VERSE berichtet über eine Verbreiterung des Arcus lipoides nach spontan entstandener Conjunctivitis.

DONEGAN macht darauf aufmerksam, dass der Traumafaktor für ein Gefäss gar nicht so massiv zu sein braucht wie z.B. Kauterisation, Quetschen usw., sondern dass wiederholte kleine traumatische Ereignisse, wie z.B. das Anströmen des Blutes gegen die Gefässwand mit jeder Herzsystole, schon genügen können. Er glaubt, dass dieser wiederholte Traumatyp den Grund für die Disposition der atheromatösen Veränderungen am Arcus aortae und an den Abgängen der verschiedenen Aortenäste darstellt. Dass dieses mechanische Trauma durch eine Hypercholesterinämie verstärkt werden kann, geht aus folgenden Versuchsergebnissen hervor.

MORETON berichtet über den Wechsel im physikalischen Zustand des Blutserums durch die Fettverdauung. Mit verschiedenen physikalisch-chemischen Mitteln zeigt er die vorübergehende Anwesenheit von zahlreichen grossen Lipoidpartikeln nach Fettverdauung auf.

GOFMAN und Mitarbeiter gingen daran, durch genauere Untersuchungen der Lipide und Lipoproteine deren Beziehungen zur Atheromatoseentstehung aufzuklären. Sie hielten es für möglich, dass die physikalisch-chemische Natur der Blutlipide viel wichtiger sein könnte als die Höhe der Lipoidwerte. Durch Untersuchungen mit der Svedberg'schen Ultrazentrifuge fanden sie bei mit Cholesterin gefütterten Tieren, die atheromatöse Veränderungen der Aorta aufwiesen, hohe Spiegel einer bestimmten Klasse von Lipoidmolekülen, deren Grösse weit über der Norm lag. Übereinstimmend mit der Tatsache, dass atheromatöse Erscheinungen im allgemeinen nicht vor der 6. Woche nach Beginn der Cholesterinfütterung auftreten, fand GOFMAN erst um den 30. - 40. Tag erstmalig das Auftreten der spezifischen Lipoidmoleküle, die er folglich für die Entstehung der Atheromatose verantwortlich machte. Im Serum von Atherosklerotikern sowie dazu disponierten Personen fand GOFMAN vor allem wieder Moleküle der oben genannten Gruppe.

Diese Ergebnisse legten den Schluss nahe, dass die Atheromatose auf eine Störung im Lipidstoffwechsel zurückgehe und in dem Auftreten von Riesenmolekülen im Serum ihren Ursprung habe. Darnach würde die experimentelle Hypercholesterinämie als solche schon einen mechanischen Faktor in sich bergen, den nämlich, dass die Riesenmoleküle infolge ihrer grösseren Wucht die Arterienwand leichter schädigen können.

C. METHODIK DER EIGENEN UNTERSUCHUNGEN

I. Versuchsanordnung

Die Versuche wurden an 20 Kaninchen beiderlei Geschlechts, meist im Alter von 4 - 5 Monaten, durchgeführt, die aus folgenden Würfen stammten:

<u>Wurf 1</u>	<u>Wurf 2</u>	<u>Wurf 3</u>	<u>Wurf 4</u>	<u>Wurf 5</u>
Nr. 71	Nr. 72	Nr. 75	Nr. 78	Nr. 74
76	77	80	83	79
81	82	85	88	
86	87	90		

Einzeltiere:

Nr. 73
84
89

Die Tiere erhielten für längere Zeit reines Cholesterin unter Zusatz von Olivenöl oral zugeführt. Das Olivenöl sollte der beschleunigten Resorption des Cholesterins im Darm dienen sowie der Erlangung eines höheren Blutspiegels und der rascheren und intensiveren Bildung der atheromatösen Veränderungen. Bei alleiniger Verwendung von Cholesterin hätte zur Erreichung derselben Wirkung die fünffache Menge zugeführt werden müssen.

Zum Zwecke der genauen Kontrolle über das aufgenommene Cholesterin wurden die Tiere in Einzelkäfige gebracht.

Die beabsichtigten Massnahmen am Auge erforderten eine Aufteilung der Tiere in 4 Gruppen. Dabei wurde so vorgegangen, dass die Tiere aus einem Wurf auf die einzelnen Gruppen verteilt wurden, wie aus folgender Aufstellung hervorgeht:

Gruppe I

Nr. 71 K	(1690)
72	(2240)
73	(2840)
74	(1850)
75	(1890)

Gruppe II

Nr. 76 K	(1540)
77	(2040)
78	(2060)
79	(2110)
80	(1760)

Gruppe III

Nr. 81	(1840)
82	(2480)
83	(2250)
84 K	(3100)
85	(1890)

Gruppe IV

Nr. 86	(1840)
87	(1920)
88	(2370)
89 K	(2500)
90	(1700)

"K" bedeutet Kontrolltier, also Tiere, die kein Cholesterin gefüttert bekamen.

Die Zahlen in Klammern geben das Gewicht in g zu Beginn der Versuche an.

Die Kontrolltiere, die sonst genau so behandelt wurden wie die mit Cholesterin gefütterten Tiere, sollten der Feststellung dienen, ob die unten angegebenen Massnahmen am Auge oder die ausser dem Cholesterin gefütterten Nahrungsstoffe als Ursache für etwa auftretende Augenveränderungen im Sinne einer Lipoideinlagerung in Betracht kommen könnten.

Am rechten Auge der Tiere wurden folgende Massnahmen vorgenommen:

Gruppe I: Beeinflussung der Weite der Augengefässe durch abwechselnde Anwendung gefässverengernder und gefässweiternder Mittel.

Gruppe II: Lockerung der Blut-Kammerwasser-Schranke durch mehrfach wiederholte Punktion der vorderen Augenkammer.

Gruppe III: Erzeugung einer anaphylaktischen Uveitis durch wiederholte Injektion von Pferdeserum in den Glaskörper und in die Blutbahn.

Gruppe IV: Versuche zur Erzielung eines erhöhten Augenbinnen-druckes: Paraffin- und Trypaflavininjektionen in die vordere Augenkammer.

II. Versuchsdurchführung

1. Fütterung

Die Cholesterinzufuhr erfolgte oral, und zwar wurde das Cholesterin zusammen mit Öl unter gekochte Kartoffeln gemischt verfüttert.

Während einer 14tägigen Fütterungsprobe wurden die Tiere an Kartoffeln gewöhnt. Darnach erhielten die mit Cholesterin zu fütternden Tiere

100 g gekochte Kartoffeln
+ 1 g reines Cholesterin
+ 3 ccm Olivenöl

und die Kontrolltiere

100 g gekochte Kartoffeln
+ 3 ccm Olivenöl

regelmässig ~~sechsmal~~ wöchentlich. Die Portionen wurden gemeinsam vermengt, dann aufgeteilt und als Klösse verfüttert.

Da nach 3 - 4 Wochen mehrere Tiere die verabreichten Portionen nicht mehr vollständig aufnahmen, wurde die Kartoffelmenge pro Tier auf 60 g herabgesetzt, und da beinahe alle Tiere in dieser Zeit Durchfälle bekamen, wurde auch die Ölmenge um 1 ccm pro Tier vermindert.

Die von den Tieren nicht aufgenommene Kartoffelmenge wurde vermerkt und die darin enthaltene, prozentual zu errechnende Cholesterinmenge bei der Berechnung der Gesamtcholesterinzufuhr berücksichtigt.

Grünfutter, Hafer und Brot wurde den Tieren in reichlicher Menge zugefüttert.

2. Gewichtskontrolle

Die Tiere wurden wöchentlich gewogen.

3. Blutcholesterinbestimmung

Zur Bestimmung des Blutcholesterinwertes nach Schönheimer-Sperry wurde einmal in der Woche Blut aus der Ohrvene der Tiere entnommen.

Die Bestimmung hat freundlicherweise Herr Priv.-Doz. Dr. Zöllner, Medizinische Poliklinik der Universität München, übernommen.

4. Regelmässige Untersuchungen am Auge

Während der Dauer der Versuche wurden die Augen der Tiere regelmässig untersucht:

- a) Die Untersuchung der vorderen Augenabschnitte wurde mit Hilfe der Spaltlampe oder der fokalen Beleuchtung vorgenommen.
- b) Der Augenhintergrund wurde mit Hilfe des elektrischen Augenspiegels untersucht.
- c) Die Kontrolle des Augenbinnendrucks erfolgte mittels des Tonometers nach Schiötz (7,5g Belastung).

5. Massnahmen am rechten Auge

Gruppe I: 6 mal wöchentlich morgens nach vorheriger Anästhesie mit Ophthocain 2 Tropfen 1-Glaukosan in den Bindehautsack; mittags und abends Priscol-Salbe in den Bindehautsack.

(1-Glaukosan: gefässverengernde, pupillenerweiternde, augendrucksenkende Wirkung;

Priscol: gefässweiternde, sympathicolytische Wirkung.)

Gruppe II: 2mal wöchentlich Punktion der vorderen Augenkammer und Untersuchung des gewonnenen Kammerwassers auf eventuellen Gehalt an Cholesterin.

- Gruppe III: Mehrmalige Injektion von 0,1 ccm Pferdeserum (Equiserin) in den Glaskörper und 1 ccm in die Blutbahn.
- Gruppe IV: a) 2 Tiere (Nr. 86, 88): Injektion von 0,25ccm 5%iger Trypaflavinlösung in die vordere Augenkammer;
 1 Tier (Nr. 89 K): Instillation von 2 x 2 Tropfen Trypaflavin in den Bindehautsack.
 b) 2 Tiere (Nr. 87, 90): Mehrmalige Injektion von Paraffin in die vordere Augenkammer.

6. Sektion

Die Tiere Nr. 80, 83 und 84 starben während der ersten vier Wochen nach Beginn der Cholesterinfütterung. Bei ihnen war weder am Auge noch an der Aorta makroskopisch ein erwähnenswerter Befund zu erheben.

Nach 11 Wochen Versuchsdauer wurden die anderen Tiere durch Abschlagen und Ausbluten getötet und unmittelbar darnach seziert.

Im wesentlichen interessierte die Bildung atheromatöser Plaques an der Aorta, die Bildung eines Arcus lipoides der Hornhaut und die histologische Untersuchung der Augen, vor allem der Vergleich zwischen rechtem Versuchsauge und linkem Kontrollauge.

D. UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE

1. Cholesterineinnahme und Beobachtungstage

Während der Versuchsdauer von 77 Tagen wurden die Tiere 70mal gefüttert, d.h. dass die Tiere, die je 1g Cholesterin gefüttert bekamen, maximal 70 g Cholesterin zu sich nahmen, mit Ausnahme der folgenden Tiere:

Nr. 79:	68 g	Cholesterin
81:	67 g	"
77:	63 g	"
88:	49 g	"

2. Cholesterinspiegel

Alle Tiere, die Cholesterin gefüttert bekamen, wiesen, wie die Übersichtstabelle (Tab. 1) zeigt, einen erhöhten Cholesteringehalt des Blutes auf.

Der normale Blutcholesteringehalt beim Kaninchen schwankt je nach der Bestimmungsmethode erheblich (45 - 200 mg %). Die mit der gewählten Methode nach Schönheimer-Sperry bei den eigenen Kontrolltieren ohne Cholesterinzufuhr erhaltenen Werte liegen, wie die Tab. 1 erkennen lässt, zwischen 150 und 210 mg%.

Wie weiterhin aus der tabellarischen Zusammenstellung (Tab. 1) hervorgeht, schwanken die bei den mit Cholesterin gefütterten Tieren erhaltenen Werte individuell und zeitlich recht erheblich.

So stellte sich z.B. bei Tier Nr. 74 ein Maximalwert erst nach 8 Wochen ein, während bei Tier Nr. 75 ein in den ersten 4 Wochen erreichtes Maximum von später sehr niedrigen Werten gefolgt wurde. Tier Nr. 87 wiederum weist einen Zick-Zack-Verlauf seiner Blutcholesterinkurve auf, während die Werte bei Tier Nr. 77 über die ganze Versuchsdauer verhältnismässig konstant blieben.

Irgendeine Gesetzmässigkeit im Verhalten der Blutcholesterinwerte lässt sich also daraus nicht folgern. Inwieweit dafür die Tatsache verantwortlich zu machen ist, dass der zeitliche Abstand zwischen der Blutabnahme zum Zwecke der Cholesterinbestimmung und der erfolgten Cholesterin-

aufnahme bei den einzelnen Tieren nie gleich war, da die Tiere ihren Cholesterin enthaltenden Kloss sehr unterschiedlich über den Tag verteilt frassen, lässt sich schwer beurteilen. Insgesamt gesehen nahmen die Tiere bis auf geringgradige Abweichungen jedoch dieselbe Menge Cholesterin auf. Berücksichtigt man diese Abweichungen, so zeigt sich, dass die Tiere, welche nicht die gesamte Cholesterinmenge aufnahmen, durchaus nicht die niedrigsten Blutwerte aufwiesen.

Aus einer Aufzeichnung der Durchschnittswerte, die aus den datumgleichen Blutcholesterinwerten aller mit Cholesterin gefütterten Tiere resultieren, ergibt sich ein Gipfel in der 3. - 4. Woche nach Beginn der Cholesterinfütterung und ein etwas höherer in der 8. - 9. Woche (Abb. 1).

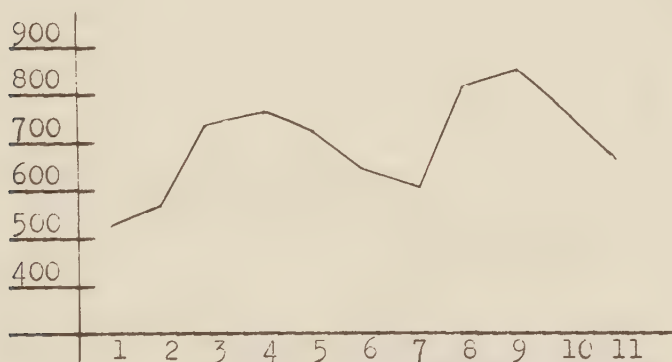


Abb. 1: Mittelwerte des Blutcholesteringehaltes von 14 Tieren während einer Fütterungsperiode von 11 Wochen.

Ordinate: Blutcholesterinwert in mg%;

Abszisse: Zeitraum der Fütterung in Wochen.

3. Gewichtsverlauf

Die wöchentliche Gewichtskontrolle ergab im allgemeinen in der 2. - 3. Woche nach Beginn der Cholesterinfütterung das niedrigste Gewicht. Dann nahmen die Tiere an Gewicht zu, so dass das Endgewicht wesentlich höher lag als das Anfangsgewicht (siehe Tab. 2). Als Beispiel hierfür kann der Verlauf der Gewichtskurve von Tier Nr. 81 angesehen werden (Abb. 2).

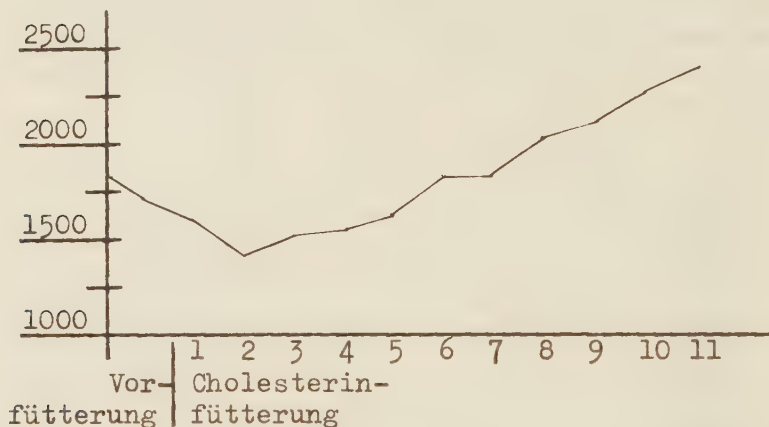


Abb. 2: Körpergewicht von Kaninchen Nr. 81 während des 11 Wochen dauernden Cholesterinfütterungsversuches.

Ordinate: Körpergewicht in g;

Abszisse: Zeitdauer der Cholesterinfütterung in Wochen.

Zu der anfänglichen Gewichtsabnahme liesse sich sagen, dass die Tiere trotz der vorausgegangenen 14tägigen Eingewöhnungszeit solange brauchten, um sich an die bis dahin ungewohnte Kartoffel-Öl-Cholesterin-Nahrung zu gewöhnen. Auch muss erwähnt werden, dass anfänglich streng darauf geachtet wurde, dass eine Zufütterung der gewohnten Nahrung erst erfolgte, wenn der Kartoffelkloss zu einem grossen Teil verzehrt war. Die nachfolgende Zunahme über das Anfangsgewicht hinaus trat nach einer Gewöhnung an die besondere Ernährung bei den noch wachsenden Tieren unabhängig davon auf, ob sie mit oder ohne Cholesterin gefüttert worden waren.

Tabelle 2: Körpergewichte in g

Tier Nr.	Vorfütterung		Zeit in Wochen nach Cholesterinfütterungsbeginn						8.wo.		9.wo.		10.wo.		11.wo.	
	1.wo.	2.wo.	1.wo.	2.wo.	3.wo.	4.wo.	5.wo.	6.wo.	7.wo.	8.wo.	9.wo.	10.wo.	11.wo.	12.wo.	13.wo.	14.wo.
71 K	1690	1660	1760	1760	1900	1900	1950	2210	2370	2590	2720	3090	3190			
72	2240	2260	2300	2170	2220	2290	2200	2280	2340	2470	2400	2520	2450			
73	2840	2910	2730	2760	2700	2800	2740	2630	2670	2750	2620	2750	2700			
74	1850	1940	1840	2100	2200	2270	2250	2430	2640	2640	2740	2810	2870			
75	1890	1920	1910	1850	1930	1990	1910	2000	2020	2270	2160	2270	2480			
76 K	1540	1390	1360	1330	1520	1650	1680	1880	1960	2180	2250	2290	2400			
77	2040	2090	2100	2000	2190	2270	2250	2360	2430	2520	2560	2650	2620			
78	2060	1880	1770	1660	1780	1920	1810	1950	1950	2000	2050	2110	2150			
79	2110	1990	2120	1850	2030	2080	2030	2180	2200	2400	2310	2400	2250			
81	1840	1710	1630	1420	1520	1570	1620	1890	1820	2000	2070	2200	2350			
82	2480	2490	2480	2260	2430	2550	2420	2580	2640	2780	2730	2740	2740			
85	1890	2000	2000	1870	1870	1940	1890	2000	2100	2340	ge- lähmt	ge- lähmt	1800			
86	1840	1730	1680	1520	1810	1920	1960	2150	2250	2500	2430	2490	2500			
87	1920	2000	1950	1900	2030	2130	2190	2320	2480	2750	2720	2860	2900			
88	2370	2340	2300	2400	2160	2100	2000	2100	ge- lähmt	ge- lähmt	ge- lähmt	ge- lähmt	1700			
89 K	2500	2530	2400	2360	2400	2450	2400	2570	2620	2780	2820	2950	2950			
90	1700	1830	1950	1950	1970	2020	2030	2180	2220	2420	2450	2500	2500			

4. Augenbefunde

Es erscheint am zweckmässigsten, die Augenbefunde anhand von Protokollauszügen an typischen Einzelbeispielen der jeweiligen Versuchsgruppe aufzuzeigen.

Gruppe I

Protokollauszug von Tier Nr. 75:

Versuchsbeginn: 11.6.1957

rechtes Auge: insgesamt an 70 Tagen 1-Glaukosan/Priscol-Applikation. Die gefässverengernde Wirkung des 1-Glaukosan hielt ungefähr 3-4 Stunden an, die Gefässerweiterung durch Priscol etwa 1 Stunde.

11.6.57: Tension rechts 7, 7, 7, 7, 8
links 5, 6, 6, 6, 6

12.7.57: Tension rechts 10, 10, 10, 10, 11
links 6, 6, 5, 5, 7

1.8.57: Tension rechts 10, 10, 10, 10, 10
links 6, 7, 7, 8, 8

9.8.57: re: schmaler Arcus von 11 - 12 h
≈ 60. Tag li: beginnender Arcus bei 12 - 1 h

27.8.57: Tension re 8
li 7
re: schmaler Arcus oben
li: schmaler Arcus oben
Fundi unauffällig.

Spiegelbefund:

Keine Besonderheiten.

Druckkontrolle:

Im wesentlichen keine Besonderheiten. Rechts meist etwas weicher als links.

Arcusbildung:

Bei 2 der 4 mit Cholesterin gefütterten Tiere (Nr. 73, 75) traten in der 8. Woche nach Beginn der Cholesterinfütterung am rechten und linken Auge gleichzeitig Lipoidablagerungen in der Hornhaut auf, die auch weiterhin an beiden Augen in gleichm. Masse zunahmen. Das 3. mit Cholesterin gefütterte Tier (Nr. 74) zeigte in der 10. Woche rechts einen beginnenden Arcus, der jedoch bei der letzten Untersuchung von dem links entstandenen an Ausmass übertroffen wurde. Das 4. mit Cholesterin gefütterte Tier (Nr. 72), ein Albino, wies ebenso wie das Kontrolltier keinerlei Arcusbildung auf.

Gruppe II

Protokollauszug von Tier Nr. 78:

Versuchsbeginn: 11.6.1957

rechtes Auge: insgesamt 20mal Punktion der vorderen Augenkammer.

11.6.57: Tension re 6, 7, 7, 7, 7

li 5, 5, 5, 6, 6,

1.8.57: Tension re 10, 10, 10, 10, 11

li 5, 6, 6, 6, 7

16.8.57: re: ausgedehntere Stichkanaltrübungen;

= 67. Tag schmalere aber kräftiger Arcus von 11h über 4 h bis 7h.

23.8.57: re: deutliche Arcusbildung im ganzen Umfang

29.8.57: Tension re 8

li 6

re: ausgedehntere Stichkanaltrübungen;

deutlicher Arcus im ganzen Umfang.

li: schmaler Arcus oben

Fundi unauffällig.

Bei keinem der Tiere dieser Gruppe konnte im Kammerwasser jemals Cholesterin nachgewiesen werden.

Spiegelbefund:

Keine Besonderheiten.

Druckkontrolle:

Im wesentlichen keine Besonderheiten. Rechts meist etwas weicher als links.

Arcusbildung:

In der 9. Woche nach Beginn der Cholesterinfütterung traten bei allen 3 mit Cholesterin gefütterten Tieren (Nr. 77, 78, 79) am rechten Auge die ersten Lipoideinlagerungen im Sinne eines Arcus lipoides auf. Die Einlagerungen nahmen an Grösse zu und erwiesen sich deutlich umfangreicher als die bei 2 Tieren (Nr. 78, 79) in der 11. Woche aufgetretenen entsprechenden Veränderungen am linken Auge. Beim 3. mit Cholesterin gefütterten Tier hatte sich am linken Auge kein Arcus gebildet, während das Kontrolltier erwartungsgemäss beiderseits keinen Hornhautring zeigte. Das 4. für die Fütterung mit Cholesterin vorgesehene Tier (Nr. 80) war in den ersten Wochen gestorben.

Bemerkenswert in dieser Gruppe war die Tatsache, dass die ersten Lipidablagerungen in der Gegend des Stichkanals auftraten. Dieser Befund entspricht den Angaben von ROHRSCHEIDER, der durch mechanische Reizung am Auge ähnliches erzeugen konnte.

Gruppe III

Protokollauszug von Tier Nr. 85:

Versuchsbeginn: 11.6.1957

rechtes Auge: insgesamt 2mal Injektion von 0,1 ccm Pferdeserum in den Glaskörper (am 1. und 52. Tag) und 2mal Injektion von 1,0 ccm i. v. (am 32. und 74. Tag).

11.6.57: Tension re 7,7,8,8,8

li 6,6,7,7,7

re: Injektion von 0,1 ccm Equiserin in den Glaskörper.

Spiegelkontrolle nach 1/2 Stunde:

Mässig dichte Glaskörpertrübungen durch Fremdserum mit verschwommenem Funduseinblick. Auge bis-her reizfrei. Tension unauffällig.

- 12.6.57: re: reizfrei. Glaskörper wieder weitgehend klar. Fundus gut einzusehen. Tension eher hypoton.
- 14.6.57. re: reizfrei. Palpatorisch regelrecht. Fundus gut einzusehen. Noch geformte, isolierte Glaskörpertrübungen.
- 18.6.57: re: dichtere, geformte, silbrig-graue Glaskörpertrübungen. Funduseinblick verschwommen. Tension palpatorisch unauffällig.
- 21.6.57: re: deutlich gemischt gereizt. Iris hyperämisch. Pupille eng. Fibrinöses Exsudat im Pupillargebiet. Glaskörpertrübung dichter. Tension palpatorisch deutlich weicher als links.
- 25.6.57: re: fast wieder reizfrei. Noch mässige Irishyperämie. Zartere Auflagerungen auf der Linsenvorderfläche. Dichtere Glaskörpertrübungen. Palpatorisch weicher als links.
- 2.7.57: re: wieder reizfrei. Noch mässig dichte Glaskörpertrübungen. Palpatorisch weicher als links.
- 12.7.57: Tension re 17,17,17,17,18
li 8, 7, 7, 7, 7
re: reizfrei. Noch dichtere Glaskörpertrübungen. 31 Tage nach Erstinjektion von Pferdeserum in den Glaskörper 1,0 ccm Pferdeserum i.v.: Tier apathisch und schlaff. kein Krampf.
- 13.7.57: re: etwas Chemosis, gering gereizt. Zartere frische Fibrinklumpen in der Vorderkammer. Kleines Hypopyon von 1 mm. Palpatorisch sehr weich.
- 17.7.57: re: dichtere homogene Glaskörpertrübungen. Palpatorisch sehr weich.
- 1.8.57: re: beginnender Arcus nasal oben, temporal oben, nasal
= 52. Tag unten. Unten rotes Funduslicht.
Reinjektion von 0,1 ccm Pferdeserum in den Glaskörper.
- 2.8.57: re: sehr starke Chemosis. Keine stärkere pericorneale Injektion.

- 3.8.57: re: Chemosis weitgehend zurückgegangen. Bulbus reizfrei. Keine stärkeren entzündlichen Veränderungen.
- 16.8.57: re: reizfrei. Dichtere Glaskörpertrübungen. Angedeuteter Arcus bei 2h und 4h.
- 23.8.57: re: reizfrei. Zarter Arcus fast im ganzen Umfang.
Dichte Linsentrübung.
Reinjektion von 1,0 ccm Pferdeserum i.v. Nach 10 Minuten Dyspnoe mit Kopfhochhalten.
- 24.8.57: re: mässige, gemischte Injektion. Bulbus palpatorisch sehr weich. Irisstrukturen leicht verwaschen. Etwas frisches Exsudat am Pupillenrand. Dichte Linsentrübungen. Kein tieferer Einblick.
- 27.8.57: re: reizfrei. Hintere Synechien. Linse getrübt, dahinter dichte Glaskörpertrübungen. Arcus beinahe im ganzen Umfang.
li: reizfrei. Kein Arcus. Fundus unauffällig.

Spiegelbefund:

Infolge Glaskörpertrübung am rechten Auge nicht eindeutig zu erheben.
Am linken Auge ohne Besonderheiten.

Druckkontrolle:

Der Augenbinnendruck war aufgrund entzündlicher Veränderungen nach den Seruminjektionen rechts wesentlich niedriger als links.

Arcusbildung:

Bei den 3 mit Cholesterin gefütterten Tieren traten in der 6. (Nr. 82), 7. (Nr. 85) und 8. Woche (Nr. 81) jeweils am rechten Auge die ersten Anzeichen für eine Arcusbildung auf. Die Arcus wurden sehr kräftig, wohingegen bei keinem der Tiere am linken Auge eine Lipoidablagerung im Hornhautbereich festzustellen war.

Das 4. mit Cholesterin zu fütternde Tier (Nr. 83) sowie das Kontrolltier (Nr. 84) waren in den ersten Wochen gestorben.

Gruppe IV:

a) Protokollauszug von Tier Nr. 86:

Versuchsbeginn: 11.6.1957

rechtes Auge: einmalige Injektion von 5 %iger Trypaflavin-Lösung
in die vordere Augenkammer.

11.6.57: Tension re 7, 7, 7, 7, 7
li 5, 5, 6, 6, 6

25.6.57: Tension re 7, 7, 8, 8, 8
li 7, 7, 7, 7, 8
re: Entnahme von 0,25 ccm Kammerwasser.
Ersatz durch 5 %ige Trypaflavin-Lösung.

28.6.57: re: palpatorisch weich. Mässige Reizung. Hornhauttrübung.

2.7.57: Tension re 6, 6, 7, 7, 7
li 5, 5, 6, 6, 6
re: ciliare Injektion. Hornhauttrübung.

12.7.57: Tension re 8 - 11
li 6, 6, 7, 7, 7
re: gereizt. Hornhauttrübung. Staphylomatöse Vorwölbung.

24.7.57: re: grosses Staphylom; palpatorisch matschweich.

1.8.57: Tension re -
li 6, 6, 7, 7, 7
re: starke Eiterabsonderung.

8.8.57: re: Hornhauteinschmelzung.

16.8.57: re: Phthisis bulbi mit Haarausfall der Umgebung.

26.8.57: re: Zustand nach Bulbuseinschmelzung.
li: Tension 8. Reizfrei. Kein Arcus. Fundus unauffällig.

Die beim Kontrolltier (Nr.89) dieser Gruppe vorgenommene Instillation von 5 %iger Trypaflavin-Lösung führte zu einer totalen Hornhauttrübung mit Vaskularisation.

b) Protokollauszug von Tier Nr. 87:

Versuchsbeginn: 11.6.1957

rechtes Auge: insgesamt 3mal Injektion von Paraffin in die vordere Augenkammer.

11.6.57: Tension re 7,8,8,8,8

li 7,7,7,7,8

re: Absaugen von 0,2 - 0,3 ccm Kammerwasser;
Ersatz durch flüssiges Paraffin.

12.6.57: re: Tension 15

18.6.57: Tension re 9

li 5

re: 2. Paraffininjektion von 0,4 ccm.
Tension nach 10 Minuten: 3

21.6.57: re: Tension deutlich weicher als links

25.6.57: Tension re 9,9,10,10,10

li 5,5, 5, 5, 6

re: 5 mm grosse Paraffinblase in der Vorderkammer.
Aspiration von 0,25 ccm Vorderkammerinhalt
(Kammerwasser und Paraffin); Ersatz durch 0,35 ccm
Paraffin vermischt mit Geigy-Blau. Bulbus darnach
sehr hart. Epithelödem. Bei Zurückziehen der Na-
del etwas Rückfluss.
Spaltlampenbefund:
In der oberen Vorderkammerhälfte emulgiertes
und kaum angefärbtes Paraffin. Darunter in der
unteren Vorderkammerhälfte blaugefärbte Flüssig-
keit (bereits wieder nachgelaufenes Kammerwas-
ser?).28.6.57: re: wieder reizfrei. Noch zarte Hornhauttrübung.
Oben Paraffinblase von 5 mm Durchmesser.
Pupille mittelweit. Kammerwasser klar, nicht
gefärbt. Tension weicher als links.

- 2.7.57: re: palpatorisch eher weicher als links. Reizfrei.
Paraffintropfen von 5 mm Durchmesser in Vorder-
Kammer; sonst klares Kammerwasser.
- 12.7.57: Tension re 8,8,9,9,9
li 6,6,6,6,6
- 24.7.57: re: palpatorisch weicher als links.
- 1.8.57: Tension re 9,9,10,10,10
li 8,8, 9, 9, 9
- 16.8.57: re: schmaler, aber kräftiger Arcus im ganzen Umfang;
= 67. Tag bei 12.30h - 3h auffällig breit.
li: schmaler Arcus am ganzen Umfang.
- 26.8.57: Tension re 8,8,9,9,9
li 7,7,8,8,9
re: Arcus am ganzen Umfang.
li: Arcus am ganzen Umfang.
Fundi unauffällig.

Bei dem in der gleichen Weise behandelten Tier Nr. 90 ging das Versuchsauge durch eine Infektion mit nachfolgender Phthisis bulbi verloren.

Spiegelbefund:

Er war am rechten Auge bei 4 Tieren infolge Phthisis bulbi bzw. totaler Hornhauttrübung nicht zu erheben. Sonstige Befunde ohne Besonderheiten.

Druckkontrolle:

Der Versuch, bei dieser Gruppe experimentell ein Glaukom zu erzeugen, scheiterte. Wohl hatten die Tiere Nr. 87, 90 kurz nach der Paraffinjektion einen sehr harten Bulbus, doch war dieser am darauffolgenden Tag bereits wieder deutlich weicher als links und blieb es auch. Bei den Tieren mit Trypaflavininjektion trat überhaupt nie eine Augendruck-erhöhung auf. Vielmehr konnte an den derart behandelten Augen infolge kurz darauf einsetzender entzündlicher Veränderungen im Vergleich zu links ein deutlich verminderter Augendruck gemessen werden.

Tabelle 3

Tier Nr.	Zeit in Wochen nach Cholesterinfütterungs- beginn						Cholesterin- gehalt in mg ⁷ (Mittelwerte)	
	6.Wo.	7.Wo.	8.Wo.	9.Wo.	10.Wo.	11.Wo.		
72 re li						Ø	541	Gruppe I
73 re li			+			++++	845	
74 re li					+	+	1255	
75 re li			+			+	789	
77 re li				+		++	540	Gruppe II
78 re li				+		+++	1047	
79 re li				+		++	499	
81 re li			+			++	389	Gruppe III
82 re li	+					+++	543	
85 re li		+				++	242	
86 re li						-	579	Gruppe IV
87 re li				+		+++	1073	
88 re li				+		-	749	
89 re li						-	456	

Zeichenerklärung:

- Ø kein Arcus
 + schwacher Arcus
 ++ deutlicher Arcus
 +++ starker Arcus
 ++++ sehr starker Arcus
 - Auge zerstört

Arcusbildung:

Bei 3 der 4 mit Cholesterin gefütterten Tiere (Nr. 86, 88, 90) war das rechte Versuchsauge zugrundegegangen, ehe ein Arcus lipoides überhaupt auftreten konnte. In der 9. Woche begann bei Tier Nr. 87 rechts und links sowie bei Tier Nr. 88 am linken Auge ein Arcus, der bis zum Ende der Versuchszeit kräftiger wurde, bei Tier Nr. 87 rechts etwas mehr als links. Bei den übrigen mit Cholesterin gefütterten Tieren hatte sich am linken Auge kein Arcus gebildet, ebenso weder rechts noch links beim Kontrolltier.

Über den Zeitpunkt des jeweils beobachteten Auftretens des Arcus lipoides und dessen Ausmass bei Versuchsende gibt die Tabelle 3 zusammenfassend Auskunft. Die Kontrolltiere, bei denen ja erwartungsgemäss kein Arcus aufgetreten war, sind dabei nicht berücksichtigt.

E. SEKTIONSERGEBNISSE

1. Makroskopische Augenbefunde

Die Schlussuntersuchungen der Augen ergaben bei keinem der Tiere Besonderheiten am Augenhintergrund. Auch waren ausser den Hornhautveränderungen im Sinne eines Arcus lipoides bei den mit Cholesterin gefütterten Tieren keine Veränderungen festzustellen, die auf Lipoidablagerungen hätten schliessen lassen.

2. Makroskopische Aortenbefunde

Bei allen mit Cholesterin gefütterten Tieren waren Lipoidablagerungen in der Aorta zu finden, vornehmlich am Arcus aortae und der Thoracal-Aorta mit Bevorzugung der Abgänge der Intercostalarterien.

Bei den nicht mit Cholesterin gefütterten Kontrolltieren zeigten sich - wie zu erwarten war - makroskopisch keine Veränderungen im Sinne pathologischer Lipoidablagerungen in der Aortenwand.

Über Intensität der Arcus-lipoides-Bildung und Ausmass der atheromatösen Veränderungen an der Aorta gibt die nachfolgende Übersicht (Tab. 4) Auskunft.

3. Mikroskopische Augenbefunde

Die enukleierten Augen wurden in Formalin fixiert und die Schnittpräparate wie folgt mikroskopisch untersucht:

- a) polarisationsmikroskopisch (ungefärbt)
- b) gefärbt mit Hämatoxylin-Eosin
- c) gefärbt mit Sudan III und Sudan-schwarz.

Bei der histologischen Untersuchung fanden sich fein-, mittel- und gross-tropfige Fetteinlagerungen teils diffus, teils zirkumskript in Hornhaut, Sclera, Iris, Ciliarkörper, Netzhaut und Aderhaut sowie im Lumen von Gefässen.

Im folgenden sind die mikroskopischen Augenbefunde der bereits oben mit Protokollauszügen angeführten Tiere wiedergegeben.

Tabelle 4

Tier Nr.	Grad der Aortenveränderungen	Grad des Arcus lipoides	
		re	li
72	++	∅	∅
73	+	++++	++++
74	++++	+	++
75	+	+	+
=====			
77	+++	++	∅
78	++	+++	+
79	+	++	+
=====			
81	+	++	∅
82	+	+++	∅
85	(+)	++	∅
=====			
86	++	-	∅
87	++++	+++	++
88	(+)	-	++
90	+	-	∅
=====			

Gruppe I

Gruppe II

Gruppe III

Gruppe IV

Zeichenerklärung:

- Auge zerstört
 ∅ kein Arcus
 (+) unbedeutend
 + schwach
 ++ deutlich
 +++ stark
 ++++ sehr stark

Tier Nr. 75 (Gruppe I)

- re: feinste, diffuse Ablagerungen subepithelial im Limbusbereich, grobtropfige Ablagerung in einer Kapillare. Diffuse sowie fein- bis mitteltropfige Ablagerungen im Ciliarkörper, besonders in den Fortsätzen sowie in den benachbarten Scleraabschnitten; geringer in der Aderhaut und den aderhautnahen Sclerapartien; feine, diffuse Ablagerungen in der Retina.
- li: im Limbusbereich diffuse, feintropfige Fettablagerungen subepithelial, ganz fein und diffus auch in den mittleren Parenchymschichten; desgleichen im Ciliarkörper besonders in den Fortsätzen; geringer in der Aderhaut und den aderhautnahen Scleraabschnitten sowie in der Umgebung einer Wirbelvene. Die Ablagerungen in Aderhaut und Sclera sind in den hinteren Bulbusabschnitten stärker. Auch in der Iris teilweise diffuse, feine Ablagerungen in kleinen Gefäßen.

Tier Nr. 78 (Gruppe II)

- re: fein- bis mitteltropfige Fettablagerungen besonders im Parenchym der Corneo-Sclera im Limbusbereich sowie in den aderhautnahen Scleraabschnitten; ferner im Ciliarkörper besonders in den Fortsätzen.
- li: minimale, fein- bis mitteltropfige Fettablagerungen im subconjunctivalen Gewebe am Limbus; geringe diffuse Ablagerungen in den Ciliarkörperfortsätzen; vereinzelt feine Ablagerungen in der Episklera sowie in den oberflächlichen und mittleren Scleralagen, feine rötliche Tingierung des Hornhautepithels und der Aderhaut.

Tier Nr. 85 (Gruppe III)

- li: diffuse und feintropfige Fetteinlagerungen in die Aderhaut sowie die aderhautnahen Sclerapartien, besonders unterhalb der pars plana des Ciliarkörpers, in den Ciliarkörperfortsätzen sowie umschrieben subepithelial in die Cornea im Limbusbereich.

Tier Nr. 86 (Gruppe IVa)

- li: feinste, diffuse Fettinfiltration des Hornhautepithels; feine, diffuse sowie fein- bis mitteltropfige Ablagerungen im Ciliarkörper, besonders in den Fortsätzen, sowie in den benachbarten Scleraabschnitten, geringer auch in der Aderhaut und den aderhautnahen Sclerapartien; zarte diffuse Ablagerungen in der Retina.

Tier Nr. 87 (Gruppe IVb)

- li: feine, diffuse Fettablagerungen im Limbusbereich subepithelial und in den mittleren Parenchymschichten, subepithelial auch feintropfige Ablagerungen; in der Iris einzelne, feine Ablagerungen in Kapillaren sowie im Stroma nahe dem Pigmentblatt; feine, diffuse sowie fein- bis mitteltropfige Ablagerungen im Ciliarkörper und den Fortsätzen, in der Aderhaut und den aderhaut- und ciliarkörpernahen Scleraabschnitten, ganz gering auch in den äusseren Scleraabschnitten; geringe diffuse Ablagerungen auch in der Retina.

Eine gesonderte Betrachtung verdienen drei Präparate, bei denen Lipoid-einlagerungen in die Wände von Iris- und Ciliarkörpergefässen zur Beobachtung kamen. Es handelt sich dabei um je ein Auge folgender Tiere:

Tier Nr. 72 (Gruppe I)

Cholesteringehalt des Blutserums (Mittelwert): 541 mg%.

Rechtes Auge: Glaukosan-Priscol-Applikation;
kein Arcus lipoides.

Linkes Auge: keine örtlichen Massnahmen;
kein Arcus lipoides.

Mikroskopischer Befund am linken Auge:

feine, diffuse Ablagerungen im Hornhautepithel, im Limbusbereich an umschriebener Stelle im äusseren Drittel diffuse und feintropfige Ablagerungen im epithelnahen Teil des Parenchyms, feinste diffuse Ablagerungen ziehen bis in die tiefen Schichten; feine, diffuse

Ablagerungen in Iris und Ciliarkörper, vereinzelt auch in Kapillarwänden; dichte, diffuse, teilweise auch feintropfige Ablagerungen in den Ciliarkörperfortsätzen; weniger stark in der Aderhaut und den aderhautnahen Abschnitten der Sclera; feine, diffuse Ablagerungen in einer Wirbelvene und deren Wand.

Tier Nr. 74 (Gruppe I)

Cholesteringehalt des Blutserums (Mittelwert): 1255 mg%.

Rechtes Auge: Glaukosan-Priscol-Applikation;
schwacher Arcus lipoides.

Linkes Auge: keine örtlichen Massnahmen;
deutlicher Arcus lipoides.

Mikroskopischer Befund am rechten Auge:

feinste, diffuse Ablagerungen im Hornhautepithel und -endothel, diffuse sowie fein- und mitteltropfige Ablagerungen im Limbusbereich subepithelial, ganz feindiffus auch in den mittleren Schichten; geringe, feindiffuse sowie fein- bis mitteltropfige Ablagerungen in der Iris, dichter im Ciliarkörperbereich, besonders in den Fortsätzen, sowie in der Aderhaut und in den aderhautnahen Scleraabschnitten; in der Iris und im Ciliarkörper feindiffus auch in Gefässen und geringgradig in Gefässwänden sowie in Kapillaren und entlang einer Wirbelvene; diffuse, feine Ablagerungen in der Retina.

Tier Nr. 88 (Gruppe IVa)

Cholesteringehalt des Blutserums (Mittelwert): 749 mg%.

Rechtes Auge: Injektion von Trypaflavin-Lösung in die vordere Augenkammer; Auge durch Infektion zerstört.

Linkes Auge: keine örtlichen Massnahmen;
deutlicher Arcus lipoides.

Mikroskopischer Befund am linken Auge:

feine, diffuse Ablagerungen im Hornhautepithel und -endothel, minimal auch in den oberflächlichen Par-

enchymschichten , diese stärker im Limbusbereich; stellenweise feine, diffuse Ablagerungen in der Iris sowie in der Intima von Irisgefäßen; einzelne, feine, diffuse Ablagerungen im Ciliarkörper, besonders in den Zotten; feine, diffuse Ablagerungen in der Aderhaut und Retina sowie in den aderhautnahen Abschnitten der Sclera.

F. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

Wie die laufenden Blutserumuntersuchungen ergaben, war der Cholesteringehalt bei allen mit Cholesterin gefütterten Tieren erhöht, und zwar vom zwei- bis zum teilweise zehnfachen des Wertes der Kontrolltiere, denen kein Cholesterin gefüttert worden war. Damit war eine wesentliche Voraussetzung für pathologische Einlagerungen von Fettsubstanzen in die verschiedenen Gewebe auch des Auges erfüllt.

In Übereinstimmung mit den Untersuchungsergebnissen vieler anderer Autoren ergaben die Sektionsbefunde an den Aorten aller mit Cholesterin gefütterten Tiere mehr oder minder stark ausgeprägte atheromatöse Plaques, vor allem im Arcus aortae sowie der Thoracal-Aorta mit Bevorzugung der Abgänge der Intercostalarterien.

Aus der Lokalisation der Prädilektionsstellen an der Aorta zeigt sich, dass nicht die ganze gefässlose Intima ausnahmslos Cholesterin eingelagert hat; vielmehr kann man aus der Bevorzugung des Arcus aortae und der Abgänge der Intercostalarterien schliessen, dass hier auch mechanische Momente von Bedeutung sind, unter denen - wie auch in der Literatur angegeben - das Pulsationstrauma, eine Hypertonie, Gefässspasmen oder entzündliche Veränderungen besonders zu erwähnen sind.

Der Einfluss mechanischer Momente auf die Cholesterinablagerungen im Auge sollte durch die eigenen Untersuchungen erfasst werden. Es fanden sich makroskopisch Cholesterinablagerungen in den peripheren Hornhautabschnitten als sog. Arcus lipoides, weiterhin mikroskopisch in allen Augengeweben sowie vereinzelt in den Wänden von Iris- und Ciliarkörpergefässen. Es gelang somit nicht, Veränderungen zu erzielen, die der menschlichen Atherosklerose der Netz- und Aderhautgefässe entsprechen. Immerhin soll doch besprochen werden, inwieweit das Ausmass der in anderen Augengeweben zu erzielenden Cholesterinablagerungen von den am Auge vorgenommenen örtlichen Massnahmen abhängig ist.

Die Beeinflussungen mechanischer Art am rechten Auge der Tiere bestanden bei Gruppe I in medikamentös erzeugter Gefässverengerung und -erweiterung. Die Ergebnisse waren derart, dass sich eigentlich sowohl

im Beginn als auch in der Stärke der Arcusbildung ein Unterschied zwischen rechtem Versuchsauge und linkem Kontrollauge nicht ergab. Man muss daraus wohl schliessen, dass die Massnahmen zu geringfügig bzw. die Wirkungsdauer der Medikamente zu kurz waren, um den Umfang der Cholesterineinlagerung in die Augengewebe zu beeinflussen.

Bei der Gruppe IV war beabsichtigt, experimentell ein Glaukom zu erzeugen, was jedoch nicht gelang. Infolgedessen sind die hier erhaltenen Augenbefunde für die Beurteilung der Wirkung eines mechanischen Traumas nicht zu verwerten.

Dagegen zeigten alle mit Cholesterin gefütterten Tiere der Gruppe II am Versuchsauge, an dem Punktionen der Vorderkammer vorgenommen worden waren, einen früher aufgetretenen und stärker ausgeprägten Arcus im Vergleich zum linken Kontrollauge. Daraus ist zu folgern, dass diese Manipulation, welche nicht nur zu einer Lockerung der Blut-kammerwasserschanke, sondern auch zu einer wiederholten mechanischen Alteration der vorderen Augenabschnitte führte, die Cholesterinablagerung in die Hornhaut begünstigt hat.

Noch eindeutiger sind die Befunde bei den Tieren der Gruppe III. Bei diesen war am rechten Auge eine Entzündung durch Injektion artfremden Serums hervorgerufen worden. Als deren Folge entwickelte sich hier der Arcus lipoides besonders früh, während die unbehandelten linken Augen makroskopisch keine Cholesterineinlagerungen erkennen liessen.

Dieses Ergebnis ist umso bemerkenswerter, als zwei dieser Tiere von allen mit Cholesterin gefütterten Tieren die niedrigsten Blutcholesterinwerte aufwiesen.

Es drängt sich nun die Frage auf, ob irgendwelche Zusammenhänge zwischen der Höhe des durchschnittlichen Blutcholesteringehalts, dem Ausmass der Aortenveränderungen sowie dem Zeitpunkt und der Stärke der Arcus-lipoides-Bildung bestehen.

Bei einem Vergleich der beiden Gegebenheiten "Cholesteringehalt des Blutserums" und "Aortenveränderungen" lassen sich keine eindeutigen Beziehungen zwischen diesen ermitteln. Eine diesbezügliche Zusammenstellung zeigt die Abb. 3.

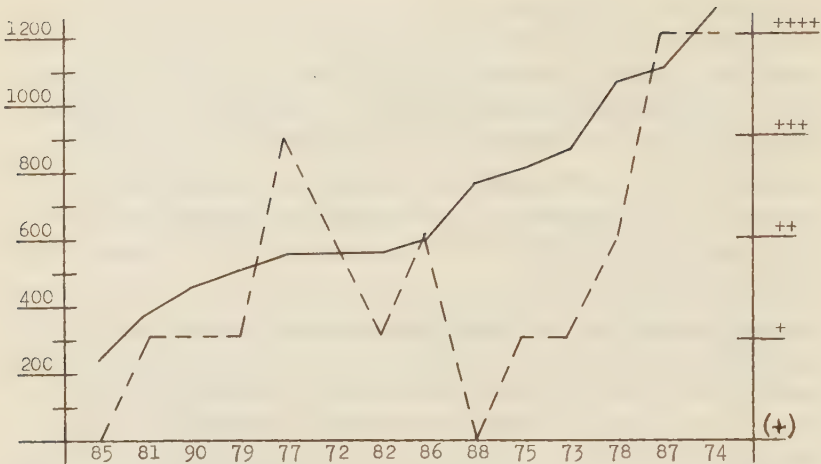


Abb. 3: Beziehungen zwischen Cholesteringehalt des Blutserums und Ausmass der atheromatösen Veränderungen an der Aorta.
 Ordinate: links: Höhe des Blutcholesteringehalts in mg%;
 (—) rechts: Ausmass der Cholesterineinlagerungen in die Aorta (+) bis ++++ ; (---)
 Abszisse: Reihenfolge der einzelnen Tiere nach dem zunehmenden Cholesteringehalt des Blutserums (Mittelwert von 11 Bestimmungen).

Nur in einigen Fällen lässt sich sagen, dass die Cholesterineinlagerungen in die Aorta bei den Tieren ausgeprägter waren, die höhere Cholesterinwerte aufwiesen;

Tier Nr.	Chol. wert	Aorta
74	1255 mg%	++++
87	1047 mg%	++++
85	242 mg%	(+)

Sehr uneinheitlich erscheint auch das Bild, das sich bei einem Vergleich von Blutcholesteringehalt und Zeitpunkt der ersten Arcusbildung ergibt. Hier zeigte das Tier mit dem niedrigsten durchschnittlichen Blutcholesteringehalt mit am frühesten eine Arcusbildung am Versuchsauge (Tier Nr. 85, 242 mg%, 7. Woche), dagegen trat ein Arcus bei dem Tier mit den höchsten Cholesterinwerten (Tier Nr. 74, 1255 mg%) als letztem erst in der 10. Woche auf. Doch wie schon erwähnt, muss bei der Beurteilung der Arcusbildung am rechten Auge der Versuchstiere der zusätzlich experimentell gesetzte mechanische Reiz berücksichtigt werden. Das Tier Nr. 85 gehörte nämlich der Gruppe III an, bei der eine Pferdeserum-Uveitis erzeugt worden war, und in dieser Gruppe zeigte das Tier Nr. 82 mit einem etwas höheren Cholesteringehalt von durchschnittlich 543 mg% überhaupt als erstes Tier der ganzen Versuchsreihe in der 6. Woche Cholesterinablagerungen in der Hornhaut des Versuchsauges.

Die Untersuchung der Frage, ob der Zeitpunkt des ersten Auftretens eines Arcus lipoides vielleicht mit einem besonders hohen Blutcholesterinwert des betreffenden Tieres zusammenfällt, ergab, dass dies nur bei einigen, keineswegs aber bei allen Tieren zutraf.

In gewissem Sinne gewann man jedoch manchmal den Eindruck, dass die Höhe des Cholesterinblutgehaltes von Einfluss auf den Umfang der Arcusbildung ist. Dies trifft vor allem dann zu, wenn man innerhalb der einzelnen Gruppen nach Beziehungen zwischen Höhe des Blutcholesterins und Ausmass der Arcusbildung sucht. Dann zeigt sich nämlich, dass - mit Ausnahme von Kaninchen Nr. 74 der Gruppe I - das Tier mit dem höchsten Cholesterinwert auch die stärkste Arcusbildung am Versuchsauge aufweist:

Gruppe	Tier Nr.	Chol. gehalt	Arcus re
I	73	845 mg%	++++
	74	1255 mg%	+
	75	789 mg%	+
	72	541 mg%	Ø
II	78	1047 mg%	+++
	77	540 mg%	++
	79	499 mg%	++
III	82	543 mg%	+++
	81	389 mg%	++
	85	242 mg%	++
IV	87	1073 mg%	+++
	88	749 mg%	Auge zerstört
	86	579 mg%	Auge zerstört
	90	456 mg%	Auge zerstört

Eine gewisse Übereinstimmung zwischen Cholesteringehalt des Blutes und Ausmass der Arcusbildung besteht weiterhin bei den linken, unbehandelten Augen der mit Cholesterin gefütterten Tiere, wo ja keine zusätzlichen mechanischen Manipulationen vorgenommen worden waren (Abb. 4).

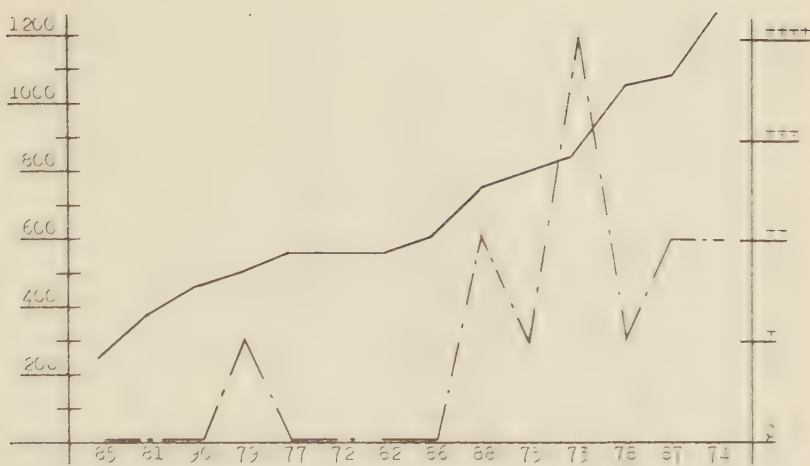


Abb. 4: Beziehungen zwischen Cholesteringehalt des Blutserums und Ausmass der Arcus-lipoides-Bildung am linken Auge.
Ordinate: links: Höhe des Blutcholesteringehalts in mg % (—) rechts: Ausmass der Cholesterineinlagerungen in die Hornhautrandpartien des linken Auges (0 bis ++++; ----);
Abszisse: Reihenfolge der einzelnen Tiere nach dem zunehmenden Cholesteringehalt des Blutserums (Mittelwerte von 11 Bestimmungen).

Hier zeigt sich, dass Cholesterinablagerungen am linken Auge mit einer Ausnahme (Tier Nr. 79) erst von einem durchschnittlichen Blutcholesteringehalt um 750 mg% an auftreten: (s. Tabelle Seite 42)

Was den Zeitpunkt der makroskopisch sichtbaren Arcusbildung betrifft, so schwanken die Angaben in der Literatur von 6 Wochen (ROHRSCHEIDER) bis 10 Wochen (DONEGAN) nach Beginn der Cholesterinfütterung. Auch bei den eigenen Versuchen wurde die Arcusentstehung innerhalb dieses Zeitraumes beobachtet (siehe Tab. 3).

Tier Nr.	Chol.gehalt	Arcus li
74	1255 mg%	++
87	1073 mg%	++
78	1047 mg%	+
73	845 mg%	++++
75	789 mg%	+
88	749 mg%	++
86	579 mg%	∅
82	543 mg%	∅
72	541 mg%	∅
77	540 mg%	∅
79	499 mg%	+
90	456 mg%	∅
81	389 mg%	∅
85	242 mg%	∅

Bezüglich der Relationen zwischen Arcusbeginn und Arcusstärke lässt sich sagen, dass die Tiere, bei denen der Arcus lipoides früher auftrat, im allgemeinen bei Versuchsende keineswegs auch immer die stärkste Arcusbildung zeigten. Vielmehr scheint hier die Höhe des Blutcholesteringehalts wiederum doch eine gewisse Rolle zu spielen.

Abb. 5 bringt schliesslich eine Übersicht, in der neben dem Blutcholesteringehalt der einzelnen Tiere sowohl das Ausmass der bei ihnen beobachteten Arcusbildung am linken, unbehandelten Auge als auch die Cholesterineinlagerungen in die Aorta berücksichtigt wurde. Auch diese Übersicht zeigt, dass die Höhe des Blutcholesteringehalts doch in gewisser Beziehung von Bedeutung für den Umfang der Ablagerungen sowohl in Aorta als auch in Hornhaut war.

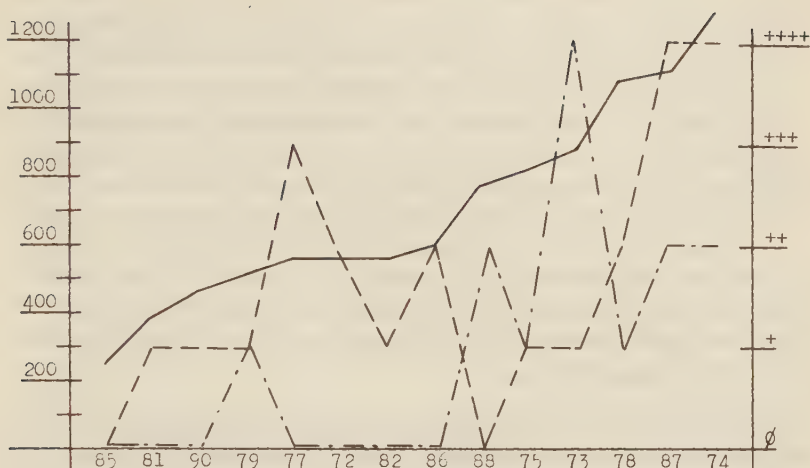


Abb. 5: Beziehungen zwischen Cholesteringehalt des Blutserums und Ausmass der Arcusbildung am linken Auge sowie Ausmass der atheromatösen Veränderungen an der Aorta.
Ordinate: links: Höhe des Blutcholesteringehalts in mg% (—);
 rechts: Ausmass der Cholesterineinlagerungen in die Hornhautrandpartien des linken Auges (— · —) und in die Aorta (— · — ; Ø bis ++++);
Abszisse: Reihenfolge der einzelnen Tiere nach dem zunehmenden Cholesteringehalt des Blutserums (Mittelwert von 11 Bestimmungen).

Bei Berücksichtigung der verschiedenen Würfe und des Geschlechts der einzelnen Tiere ergaben sich keine erwähnenswerten Gesichtspunkte.

Bezüglich der Cholesterineinlagerung in die Hornhautrandpartien konnte in Übereinstimmung mit ROHRSCHEIDER eine Bevorzugung der von den Lidern und der Nickhaut bedeckten Bezirke in einem Teil der Fälle beobachtet werden.

Was die histologischen Ergebnisse der untersuchten Augen betrifft, so stimmen die Befunde über den Umfang der Cholesterinablagerungen in die Hornhaut mit dem Grad der Arcus-lipoides-Bildung überein. Auch die Cholesterinablagerungen in den anderen Augengeweben wie Sclera, Iris, Ciliarkörper, auch Netzhaut und Aderhaut waren einigermassen proportional dem Ausmass des gebildeten Arcus. Allerdings zeigte sich gegenüber dem makroskopischen Befund insofern ein Unterschied, als alle mit Cholesterin gefütterten Tiere Cholesterinablagerungen - wenn auch in sehr verschiedenem Ausmass - sowohl im rechten Versuchsauge als auch im linken Kontrollauge aufwiesen. Es fanden sich also auch Einlagerungen geringen Masses in den Geweben, u. a. in der Hornhaut, von Augen, an denen makroskopisch kein Arcus lipoides zur Beobachtung gekommen war.

Sehr bemerkenswert war der Befund von Cholesterinablagerungen in den Wänden von Iris- und Ciliarkörpergefässen. Hervorzuheben ist dabei die Tatsache, dass es sich bei zwei der drei Augen verschiedener Tiere, bei denen die Gefässwandinlagerungen beobachtet wurden, um das linke Kontrollauge handelte. Man kann daraus folgern, dass es grundsätzlich möglich ist, auch Veränderungen an den Augengefässen im Sinne von Cholesterineinlagerungen zu erzielen. Allerdings muss zu den vorliegenden Ergebnissen einschränkend gesagt werden, dass sie unabhängig von zusätzlichen Manipulationen auftraten. Möglicherweise haben derartige Cholesterineinlagerungen in die Gefässwände auch noch bei anderen Tieren bestanden, wurden dort aber in den histologischen Schnitten nicht getroffen.

Diese letztgenannten Ergebnisse stimmen insofern nicht mit denen von DONEGAN überein, als er anhand seiner Versuche nie eine Mitbeteiligung der Augengefässe an den Cholesterinablagerungen beobachten konnte. Er führte diese Tatsache auf die Dünnwandigkeit dieser endothelialen Schläuche ohne elastisches Gewebe zurück, die damit zur Cholesterineinlagerung nicht disponiert sind, weil sie die Lipide passieren lassen.

Aus der Tatsache der geringen Beteiligung der Augengefässe und der Art der Gewebe, in die vermehrt und bevorzugt Cholesterinablagerungen erfolgen, lässt sich folgern, dass die Ablagerung von Cholesterin vorzugsweise in Gewebe erfolgt, die selbst einen trägen Stoffwechsel haben, sog. bradytrophe Gewebe, andererseits aber an stark durchblutete Ge-

websabschnitte angrenzen, so dass eine ausgiebige Cholesterineinschwemmung aus der Nachbarschaft erfolgen kann. So würde es verständlich, warum die schlechter durchbluteten, bradytrophen Gewebsschichten der kaliberstarken, grossen Körperarterien in besonderem Masse zur Cholesterineinlagerung disponiert sind, während die dünnwandigen, zarten Augengefässe im Tierversuch eine solche Einlagerung nur selten zeigen, auch wenn sie - wie in den vorliegenden Versuchen - erhöhten mechanischen Beanspruchungen ausgesetzt sind.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die in der Literatur für die Atheromatoseentstehung immer wieder geforderten beiden Faktoren 1. Stoffwechselstörung und 2. mechanisches Trauma auch für die experimentell im Tierversuch erzeugten pathologischen Cholesterinablagerungen zutreffend sind.

In den vorliegenden Versuchen entspräche die experimentell erzeugte Hypercholesterinämie der Stoffwechselstörung; das mechanische Trauma am Auge wurde durch die verschiedenen Manipulationen gesetzt. Doch was in der Aortenintima mit grosser Regelmässigkeit entstand, nämlich die der menschlichen Atheromatose ähnlichen Veränderungen, konnte am Auge nur in ganz geringem Umfang bei einigen Tieren erzeugt werden: Cholesterinablagerungen in den Gefässen von Iris und Ciliarkörper. Dagegen fanden sich oft intensive Cholesterinanhäufungen in den verschiedenen Augengeweben, wie Cornea, Sclera, Iris, Ciliarkörper, die in deutlichem Gegensatz zu dem geringfügigen und vereinzelt Betroffenen der Gefässe des Auges standen. Anhand der Ergebnisse der einzelnen Gruppen soll versucht werden aufzuzeigen, inwieweit die beiden obengenannten Faktoren der Atheromatoseentstehung bei den Cholesterinablagerungen in den Augengeweben zusammengewirkt haben:

- Gruppe I: Hier sind die erreichten Cholesterinablagerungen im Auge nur Folge des erhöhten Cholesterinangebotes der Nahrung.
- Gruppe II: Neben den über die Norm erhöhten Cholesterinwerten war hier auch ein mechanisches Moment (Punktionstrauma) für das Ausmass der Cholesterinablagerung verantwortlich zu machen, das zu einer besonders intensiven Einlagerung in der Umgebung des Hornhautstichkanals geführt hatte.

Gruppe III: Hier kann man sagen, dass die Mehrdurchblutung aufgrund einer Entzündung bei einer bestehenden Hypercholesterinämie die Cholesterineinlagerungen in besonders intensiver Weise zustande kommen liess.

Gruppe IV: Was hier an Cholesterinablagerungen erreicht werden konnte, ist nur auf den erhöhten Cholesteringehalt zurückzuführen.

Das Ausmass der Cholesterinimprägnation der Gewebe ist also sowohl vom Cholesterinangebot als auch von der Durchblutungsgrösse, d.h. vom Blutangebot, abhängig. Diese Versuchsergebnisse bestätigen die Beobachtungen von ROHRSCHEIDER, der zeigen konnte, dass äussere Einwirkungen die Cholesterinablagerungen am Hornhautrand zu beschleunigen und zu vermehren vermögen. Auch er hatte die eindrucksvollsten Ergebnisse bei den Tieren, bei welchen die vorderen Augenabschnitte infiziert worden waren, weil "durch die nachfolgende Entzündung mit ihrer Hyperämie und Vaskularisation ein stärkeres Einstromen der durch die Fütterung mit Cholesterin und Öl in erhöhtem Masse lipoidhaltigen Gewebsflüssigkeit stattfand".

Man kann aus diesen Ergebnissen schliessen, dass sich durch bestimmte Massnahmen am Auge eine Cholesterinablagerung in dessen Gewebe begünstigen lässt. Hier ist vor allem noch einmal die Gruppe III der eigenen Versuchsreihe zu erwähnen, bei der bei nicht übermässig stark erhöhten Cholesterinwerten des Blutes die zusätzliche Entzündung am Auge die Cholesterinablagerung ausgeprägter werden liess. Dies wird vor allem deutlich, wenn man beachtet, dass am Kontrollauge dieser Tiere, welches keiner mechanischen Beanspruchung ausgesetzt war, kein Arcus lipoides auftrat.

Wenn auch ROHRSCHEIDER beschreibt, dass er schon ohne jede äussere Manipulation bei seinen Versuchstieren sehr grosse Unterschiede im Auftreten des Arcus lipoides, sowohl hinsichtlich Beginn als auch bezüglich Stärke, zwischen rechtem und linkem Auge eines Tieres beobachtete - was eigene Beobachtungen nur bestätigen - so ist doch hier wohl zu sagen, dass der ausnahmslos am rechten Versuchsauge zuerst aufgetretene Arcus der Gruppe II sowie die alleinige Arcusbildung am rechten Auge der Gruppe III nicht auf einem Zufall, sondern auf dem Einfluss der vorgenommenen Massnahmen beruhte.

G. ZUSAMMENFASSUNG

Bei 20 Kaninchen wurde durch eine über drei Monate fortgesetzte tägliche Cholesterinverfütterung eine Erhöhung des Blutcholesteringehalts erzeugt. Zusätzlich wurden bei den Tieren an einem Auge örtliche Massnahmen vorgenommen, die geeignet erschienen, Lipoidablagerungen in die Gewebe des Auges, insbesondere die Gefässe, zu begünstigen:

- I. Regelmässige gegensinnige Beeinflussung der Augengefässweite durch abwechselnde Anwendung gefässverengender und gefässerweiternder Mittel (1-Glaukosan und Priscol).
- II. Regelmässige Punktionen der vorderen Augenkammer zur Lockerung der Blutkammerwasserschranke.
- III. Erzeugung einer Uveitis durch wiederholte Injektionen von Pferdeserum.
- IV. Versuche zur Erzeugung eines Glaukoms durch Injektion von Trypaflavin bzw. Paraffin in das Auge.

Die Cholesterinablagerungen im Auge liessen sich in vivo nur an der Hornhaut in Form des typischen Arcus lipoides beobachten.

Bei der histologischen Untersuchung der Augen fanden sich Cholesterineinlagerungen in Cornea, Sclera, Iris, Corpus ciliare, auch Retina und Chorioidea, jedoch nur gelegentlich und in geringem Grade auch in den Gefässen der Iris und des Corpus ciliare.

An der Aorta konnte schon makroskopisch eine teils beträchtliche Atheromatose festgestellt werden.

Es liess sich eine gewisse Abhängigkeit der Cholesterinablagerungen in Auge und Aorta von der Höhe des Blutcholesteringehaltes ermitteln.

Unter den örtlichen Massnahmen führte vor allem die anaphylaktisch ausgelöste Uveitis zu einer deutlichen Vermehrung der Cholesterinablagerung in die Augengewebe.

Zum Schluss möchte ich Herrn Professor
Dr. W. ROHRSCHEIDER für die Überlassung
der Arbeit danken.

Besonderen Dank schulde ich Herrn Priv.-Doz.
Dr. H. J. KÜCHLE für die Anweisung des
Themas und die Hilfe bei der Durchführung
der Versuche.

Herrn Dekan Professor Dr. K. KOLLE danke
ich für die Annahme der Arbeit.

H. SCHRIFTTUMSVERZEICHNIS

- ANITSCHKOW, N. . Beitr.path.Anat. 56, 379 (1913)
- ANITSCHKOW, N. und CHALATOW, S.
Zbl.allg.Path. 24, 1 (1913)
- DONEGAN, J.M. Trans.Amer.Ophthalm.Soc. 51, 475 (1954)
ref. Zbl.Ophthalm. 63, 128 (1954/55)
- FORNARO, L. Giorn.ital.Oftalm. 5, 197 (1952)
ref.Zbl.Ophthalm. 59, 256 (1953)
- GOFMAN, J.W. und Mitarbeiter
J.Biol.Chem., Baltimore 179, 973 (1949)
J.Biol.Chem., Baltimore 182, 1 (1950)
Science 111, 166 (1950)
Amer.J.Med. 11, 358 (1951)
- IGNATOWSKI, A. Virch.Arch. 198, 248 (1909)
- KUSNETZOWSKY Virch.Arch. 263, 205 (1927)
- LIJO-PAVIA, J. Rev. Otol. y Cir. neur. sud-amer. 27, 99
(1952)
ref. Zbl. Ophthalm. 60, 354 (1953)
- MORETON, J. R. Science, 106, 190 (1947)
- ROHRSCHNEIDER, W. v.Graefe's Arch.f.Ophth. 115, 535 (1925)
Virch. Arch. 256, 139 (1925)
- SALTYKOW, S. Beitr.z.path.Anat. 57, 415 (1914)
- SAKVATI Ann.d'oculist. 163, 363 (1926)
ref. Zbl. Ophthalm. 17, 648 (1927)
- SCOLOWJEW, A. Zeitschr.ges.exper.Med. 69, 94 (1929)
- STEINER, A. und KENDALL, F.
Arch.of Path. 42, 433 (1946)
- VERSE, M. Münchn.med.Wschr. 1916, Nr. 30
Virch. Arch. 250, 252 (1924)

WACKER, L. und HUECK, W.

Münchn.med. Wschr. 1913, Nr. 38

WAKAYAMA, M.

Transact. Soc. path. jap. 24, 34 (1934)

ref. Zbl. Ophthalm. 33, 59 (1935)

LEBENS LAUF

Am 29. März 1933 wurde ich als erstes Kind des Carl Bierwirth und seiner Ehefrau Bertl geb. Ritter in Esslingen (Neckar) geboren.

Von 1939 bis 1943 besuchte ich die Volksschule, ab 1943 die Mädchen-Oberschule in Esslingen, an der ich 1952 die Reifeprüfung bestand.

Im Sommersemester 1953 begann ich das Medizinstudium an der Universität Tübingen. Dort legte ich im Juli 1955 das Physikum ab. Im Wintersemester 1955/56 war ich noch an der Universität Tübingen immatrikuliert, im Sommersemester 1956 dann an der Universität Hamburg. Vom Wintersemester 1956/57 bis zum Sommersemester 1958 studierte ich an der Universität München.

Das Staatsexamen habe ich am 4. Dezember 1958 bestanden.

